

学位授与番号	乙第 1643 号
学位授与年月日	平成 20 年 2 月 6 日
氏 名	石川 博士
学位論文題目	Early growth response gene-1 plays a pivotal role in down-regulation of a cohort of genes in uterine leiomyoma (Early growth response gene-1 は子宮筋腫における一連の遺伝子群の発現低下にきわめて重要な役割を果たしている)
論文審査委員	主 査 教 授 小川 智 副 査 教 授 山本 博 並木 幹夫

内容の要旨及び審査の結果の要旨

子宮筋腫は生殖年齢の女性全体の約 3 割にみられる極めて数の多い良性腫瘍で、不正性器出血、過多月経、不妊の原因となり女性の生活の質を著しく低下させるにもかかわらず、その病因、原因遺伝子は特定されていない。一方で子宮筋腫は子宮筋から発生する腫瘍であることから、子宮筋腫と子宮筋の遺伝子発現を相対的に比較した cDNA マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイリングがこれまで多数報告されている。しかしながら、マイクロアレイの結果は遺伝子の絶対的な発現量を反映しないため、この結果の妥当性を証明する別の評価法が必要である。本研究は、これらマイクロアレイの結果で報告された遺伝子群の子宮筋腫組織での絶対的な発現量を評価し、核内転写因子である early growth response gene-1 (EGR1) 遺伝子の発現低下が子宮筋腫の表現型決定にキーポイントの一つになることを示唆する重要な研究である。

石川らは EGR1 がその標的遺伝子の発現を調節することによって、子宮筋腫の表現型決定に関与しているとの仮説を立て、それを証明するためにクロマチン免疫沈降法と定量的リアルタイム PCR 法を組み合わせ、新しい in vivo 定量法を確立した。まず彼らは公開されているゲノムデータベースを活用し、これまでに報告されたマイクロアレイの結果から、子宮筋腫で EGR1 と同じく発現が低下している遺伝子群の中で、子宮筋腫における EGR1 遺伝子の標的遺伝子を絞り込み、子宮筋腫組織での EGR1 遺伝子とその標的遺伝子の結合能が子宮筋よりも低下していることを証明した。さらに、それらの EGR1 標的遺伝子は子宮筋腫組織で EGR1 と同様に mRNA の発現が低下していることを証明した。次に、本来発現が低下している EGR1 を高発現させることのできる、子宮筋細胞株を樹立し、EGR1 高発現状態が標的遺伝子の EGR1 結合能を上昇させることを証明した。さらに、同じ細胞株を用いて、EGR1 の発現上昇に伴って、今回選択した EGR1 標的遺伝子も発現が上昇することを確認した。一方、いずれの実験においても EGR1 の発現変化に伴う陰性対照遺伝子の発現変化はみられなかった。

以上本研究は子宮筋腫における EGR1 の発現低下がその標的遺伝子の発現低下をもたらし、子宮筋腫の表現型決定に関与していることを明らかにした点、さらにはマイクロアレイの結果と妥当性を検討する上で、クロマチン免疫沈降法と定量的リアルタイム PCR 法を組み合わせた in vivo 定量法が非常に有用であるということを証明した点で学位に値すると評価された。